

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama mortalitas dan morbiditas diantara semua penyakit kronik yang berkaitan dengan penuaan, dengan manifestasi aterosklerosis. Bagaimanapun penuaan akan merubah fungsi dari pembuluh darah seperti sel endotel vaskular dan faktor-faktor inflamasi yang termediasi seperti angiotensin II (Ang II) yang dapat mempercepat perkembangan suatu proses aterosklerosis (Xiong *et al.*, 2013).

Saat ini strategi terapi yang memfokuskan pada kejadian “penuaan” vaskular dan perkembangan aterosklerosis menjadi populer. Istilah fenomena “penuaan” dicirikan dengan adanya penurunan proliferasi sel, gagal tumbuhnya suatu sel secara permanen, peningkatan kerusakan DNA sel, modifikasi epigenetik, serta pemendekan dan disfungsi dari telomere (Wang dan Bennett, 2012). Sel-sel yang mengalami “penuaan” akan mengekspresikan penanda spesifik seperti *senescence-associated β -galactosidase*, yaitu suatu enzim lisosom (Dimri *et al.*, 1995).

Disfungsi endotel telah terbukti sebagai kunci utama perkembangan proses aterosklerosis (Eren, 2013). Disfungsi endotel merupakan penanda awal dari proses perkembangan aterosklerosis, jauh lebih awal daripada temuan adanya plak dengan menggunakan pemeriksaan penunjang baik angiografi maupun ultrasonografi. Endotel yang normal dan sehat mengatur tonus dan struktur vaskuler serta mengeluarkan senyawa antikoagulan dan antiplatelet. Kerusakan endotel akan mengganggu keseimbangan antara vasokonstriksi-vasodilatasi, menginisiasi proses aterosklerosis dan perburukannya yang meliputi peningkatan permeabilitas endotel, agregasi platelet, adhesi leukosit, dan memicu keluarnya sitokin pro inflamasi. Penurunan produksi dan aktivitas nitrit oksida (NO), yang bermanifestasi pada gangguan vasodilatasi merupakan salah satu mekanisme utama dari aterosklerosis (Jean dan Peter, 2004). Aterosklerosis sendiri adalah suatu perubahan yang terjadi pada dinding arteri yang ditandai dengan akumulasi lipid ekstra sel, proses rekrutmen dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi miosit, deposit matriks ekstra sel (misalnya: kolagen, kalsium), yang diakibatkan oleh multifaktor yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus serta memiliki

manifestasi akut ataupun kronik yang menimbulkan penebalan dan kekakuan pada pembuluh arteri (Sloop *et al*, 1999). Aterosklerosis sendiri akan berkembang menjadi suatu penyakit jantung koroner yang diinisiasi suatu serangan infark miokard akut. Pada kondisi awal pasca serangan infark, ventrikel kiri dalam keadaan hipoksia dan nekrosis. Sel yang mengalami nekrosis akan mengeluarkan komponen-komponen intra seluler yang selanjutnya mengaktifkan respon imun. Makrofag akan memfagosit miokard yang nekrosis dan mensekresikan TGF- β . Selanjutnya TGF- β mengubah fibroblast menjadi miofibroblas dan berproliferasi secara cepat dan terakumulasi di daerah infark dan memproduksi kolagen fibriler tipe I dan III. Miofibroblas merupakan kontributor utama dalam pembentukan fibrosis. Jika telah terjadi perubahan zona infark menjadi jaringan fibrosis, maka miokard akan mengalami penurunan fungsi kontraktilnya dan akan muncul manifestasi gagal jantung (Gheorghiade dan Bonow, 1998; Martin *et al.*, 2000), yaitu gagal jantung iskemik (Felker *et al.*, 2002).

Dari berbagai pemeriksaan untuk menilai fungsi endotel, terutama untuk ranah penelitian klinis, *flow mediated dilation* (FMD) adalah pemeriksaan *non invasive* yang paling banyak digunakan. Untuk mengevaluasi suatu fungsi endotel koroner, terutama pada individu tanpa keluhan, tidak disarankan menggunakan metode *invasive*, sehingga dikembangkanlah berbagai teknik pemeriksaan yang *non invasive* untuk menilai fungsi endotel koroner. Walaupun tidak secara langsung memeriksa arteri koroner, pemeriksaan menggunakan arteri perifer terbukti memiliki korelasi dan kesesuaian dengan arteri koroner, walaupun harus dipertimbangkan adanya fenomena dimana fungsi endotel sistemik akan berbeda dengan koroner karena adanya faktor lokal di vaskular koroner. FMD menjadi pendekatan dari pemeriksaan fungsi endotel yang *non invasive*. Teknik ini mengukur kemampuan endotel arteri untuk melepaskan nitrit oksida sebagai respon hiperemia reaktif akibat oklusi sementara suatu pembuluh darah. Celermajer dan koleganya adalah yang pertama kali melakukan percobaan pada studi *in vivo*. Prinsip pemeriksaan ini terlihat mudah, tetapi aplikasinya merupakan suatu tantangan dan membutuhkan jam terbang yang lama dan standarisasi (Flammer *et al.*, 2012). Pengukuran kadar NO dalam darah juga merupakan salah satu cara untuk melihat fungsi endotel, dimana kadar NO yang rendah menandakan telah terjadinya suatu disfungsi endotel (Munzel *et al.*, 2008).

Metformin adalah obat antidiabetes oral yang telah digunakan selama bertahun-tahun untuk mengurangi kadar glukosa plasma, meningkatkan sensitivitas

insulin, meningkatkan ambilan glukosa perifer dan menghambat produksi gula hepar (Khurana dan Malik, 2010). Suatu studi melaporkan bahwa metformin juga dapat meningkatkan kinerja jantung pada tikus yang diinduksi menjadi diabetes (Verma dan McNeill, 1994; Wang *et al.*, 2011). Metformin ternyata juga dapat meningkatkan respirasi mitokondria jantung dan sintesis ATP pada model tikus yang diinduksi gagal jantung (Gundewar *et al.*, 2009).

Metformin adalah agen antihiperglikemia golongan biguanide yang telah digunakan secara luas. Metformin mulai dikembangkan pada akhir 1950 dan pertama kali dipasarkan pada 1959. Meskipun struktur kimia metformin mirip dengan phenformin, tetapi dia lebih tidak menyebabkan asidosis laktat dibanding phenformin. Aksi farmakologis metformin yang utama adalah meliputi peningkatan ambilan glukosa ke dalam sel, glikogenesis, oksidasi glukosa, dan produksi laktat, aksi minor lainnya termasuk menurunkan produksi gula hepar (Bailey, 1993). Tidak seperti golongan sulfonil urea, metformin tidak memiliki efek terhadap pelepasan insulin (Frayn, 1976; Nattrass *et al.*, 1977). Telah diketahui juga bahwa metformin tidak menurunkan konsentrasi kadar gula darah pada populasi non diabetes (Sulaiman dan Johnson, 1977).

Metformin telah digunakan secara luas sebagai obat tatalaksana lini pertama terapi diabetes melitus tipe 2 selama lebih dari 50 tahun (Bennett *et al.*, 2011). Mekanisme kerja metformin, terutama yang berkaitan dengan fungsi dan kegunaannya yang melebihi dari hanya sekedar sebagai agen antihiperglikemi (efek pleiotropik), terutama dalam fungsinya memperbaiki fungsi vaskular pada individu dengan suatu disfungsi endotel masih belum sepenuhnya dipahami (Isoda *et al.*, 2006). Sepengetahuan penulis, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai pengaruh tambahan terapi metformin terhadap fungsi endotel pada pasien gagal jantung iskemik tanpa penyerta diabetes melitus.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian metformin berpengaruh terhadap kadar nitrit oksida dan nilai FMD pada pasien gagal jantung iskemik ?

1.3 Tujuan

Untuk menganalisis apakah metformin dapat memberikan pengaruh terhadap kadar nitrit oksida dan nilai FMD pada pasien gagal jantung iskemik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritik

Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan pemberian metformin pada pasien gagal jantung iskemik.

1.4.2 Manfaat Praktis

Untuk mengetahui apakah pemberian metformin dapat meningkatkan kadar nitrit oksida dan nilai FMD pada pasien gagal jantung iskemik.